

⑩ 日本国特許庁(J.P.)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-216961

⑬ Int.Cl.<sup>\*</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)8月30日

C 07 C 83/10

6785-4H

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全11頁)

⑮ 発明の名称 12-リボキシゲナーゼ阻害剤

⑯ 特 願 昭63-43423

⑰ 出 願 昭63(1988)2月25日

⑱ 発 明 者 加 藤 金 芳 大阪府吹田市新芦屋上17番H-407号  
 ⑱ 発 明 者 園 井 省 吾 大阪府吹田市千里山星が丘3番地の301  
 ⑱ 発 明 者 橋 本 直 人 大阪府吹田市津雲台4丁目4番15号  
 ⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町二丁目3番6号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明 細 書

1. 発明の名称

12-リボキシゲナーゼ阻害剤

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を、Aは結合手、アルキレン基又はアルケニレン基を、R<sub>2</sub>は水素原子又は置換されていてもよい芳香族環基を示す。)で表わされるヒドロキシ酸誘導体又はその塩を含有することを特徴とする12-リボキシゲナーゼ阻害剤。

(2) 式



(式中、Aは請求項1で定義した通りを示し、R<sub>1</sub>'は

は、Aが結合手又はアルキレン基の時は、置換されていてもよい芳香族環基を、Aがアルケニレン基の時は、置換されていてもよい芳香族環基を示す。)で表わされるヒドロキシ酸誘導体又はその塩。

(3) 式



(式中、R<sub>1</sub>'は、低級アルキル基又はフェニル基を示し、A、R<sub>2</sub>'は請求項1で定義した通りを示す。)で表わされるヒドロキシ酸誘導体又はその塩。

(4) 式



(式中、A、R<sub>1</sub>''は請求項2で定義した通りである。)で表わされるカルボン酸、その塩又はそのカルボキシル基における反応性誘導体と、ヒドロキシル

アミン又はその塩とを、結合させることを特徴とする請求項2に記載のヒドロキサン酸誘導体又はその塩の製造法。

(5) 式



(式中、 $A, R_1$ は請求項3で定義した通りである。)で表わされるカルボン酸、その塩又はそのカルボキシル基における反応性誘導体と、式



(式中、 $R_1'$ は請求項3で定義した通りである。)で表わされるN-置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを結合させることを特徴とする請求項3に記載のヒドロキサン酸誘導体またはその塩の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、12-リポキシゲナーゼに選択的に

血球凝集活性を示すLTB<sub>4</sub>(ロイコトリエンB<sub>4</sub>)のアンゴニストとして働く[カニンハムら、ジャーナル オブ ファルマコロジー(Cunningham, F. J. et al.): Pharmacol., 87, 107(1986)]とともに、白血球に働いて5-リポキシゲナーゼを活性化することがわかり[リーら、ブラッド(Rhee, B. et al.: Blood, 67, 240(1986)]、炎症、免疫、虚血性の諸臓器障害への関与が示唆されている。中でも、血小板は活性化されると他のケミカルメディエーターとともに12-HETEを大量に産生することから、12-HETEが心臓、肝臓、腎臓、脳等の諸臓器障害に深く関わっていると考えられる。最近、多田らはイヌの実験的な心筋梗塞モデル(冠動脈結紮・再灌流)を使い、虚血心筋ではLTB<sub>4</sub>は検出限界以下であったにもかかわらず、12-HETEの産生が異常に高進しており、しかも梗塞巣の大きさや白血球の浸透巣への浸透度と12-HETEの産生量の間に有意な相関があることを明らかにした(代康興常治療研究基金研究業績集, Vol. 14,

作用するヒドロキサン酸誘導体に関する。

#### 従来の技術

12-HETE(12-ヒドロキシ-5,8,14-スズ-10-トランス-エイコサテトラエン酸)は、アラキドン酸カスケードにおけるリポキシゲナーゼ系の主要な代謝産物の一つであり、血小板、マクロファージ、肝臓、肺等に多く存在する12-リポキシゲナーゼによって作られる。12-HETEは血小板凝集作用、白血球運動刺激作用、平滑筋遊走作用等が知られており、様々な病態において12-HETEの産生が異常であることが明らかにされてきた。中でも尋常性乾癬(psoriasis vulgaris)の患者の病変部位では正常部位に比べて遊離型のアラキドン酸とともに12-HETEの産生が顕著に増加していることが報告されている[ハマーシュトロームら、プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス(Hammarström, S. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 72, 5130(1975))。また、12-HETEは強力な白

(1987)。このように12-HETEは、生体内において多くの重要な生理反応や各種病態にかかわることが明らかにされてきている。

#### 発明が解決すべき課題

しかしながら、12-HETEの産生を選択的に阻害し、しかも低毒性で副作用の少ない十分満足すべき12-リポキシゲナーゼ阻害剤は未だ見出されていない。

本発明の目的は、12-リポキシゲナーゼに選択的に作用して12-HETEの産生を阻害し、虚血性諸臓器系疾患、臓器炎症、尋常性乾癬、動脈硬化症などの予防、治療剤になり得る、低毒性で副作用の少ない12-リポキシゲナーゼ阻害剤を提供することである。

#### 課題を解決するための手段

本発明らは、前記の目的を達成すべく、12-リポキシゲナーゼ系に選択的に作用する物質を求めて鋭意研究を行った結果、下式(I')および(I'')で表わされるヒドロキサン酸誘導体の創製に成功するとともにこれらの化合物及び公知化

物を含む下式〔I〕で表わされる化合物がラット血小版から分離された1,2-リボキシゲナーゼに対し強力な阻害活性を示すことを見出し、さらに検討を加えて本発明を完成するに至った。

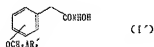
すなわち本発明は、

式



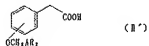
(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を、Aは結合手、アルキレン基又はアルケニレン基を、R<sub>2</sub>は水素原子又は置換されていてもよい芳香族環基を示す。)で表わされるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有することを特徴とする1,2-リボキシゲナーゼ阻害剤。

式



はその塩とを、配合させることを特徴とする上記式(I')で表わされるヒドロキサム酸誘導体又はその塩の製造法及び

式



(式中、A、R<sub>2</sub>は前記した通りである。)で表わされるカルボン酸、その塩又はそのカルボキシル基における反応性誘導体と、式



(式中、R<sub>1</sub>'は前記した通りである。)で表わされるN-置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを配合させることを特徴とする上記式(I')で表わされるヒドロキサム酸誘導体またはその塩の製造法に関する。

前記一般式中R<sub>1</sub>及びR<sub>1</sub>'として示される低級アルキル基としてはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、n-

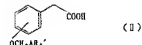
(式中、Aは前記した通りを示し、R<sub>1</sub>'は、Aが結合手又はアルキレン基の時は、置換されていてもよい芳香族環基を示し、Aがアルケニレン基の時は、置換されていてもよい芳香族環基を示す。)で表わされるヒドロキサム酸誘導体又はその塩、

式



(式中、R<sub>1</sub>'は、低級アルキル基又はフェニル基を示し、A、R<sub>2</sub>は前記した通りを示す。)で表わされるヒドロキサム酸誘導体又はその塩、

式



(式中、A、R<sub>2</sub>は前記した通りである。)で表わされるカルボン酸、その塩又はそのカルボキシル基における反応性誘導体と、ヒドロキシルアミン又

ーベンチル、n-ヘキシルなどの炭素数1~6の低級アルキル基があげられる。

又Aで表わされるアルキレンとしては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンに加え、更に、オクチレン、ノニレン、デシレン、ウンデシレン、などを含む炭素数1~11のアルキレン基が挙げられる。又、Aで表わされるアルケニレン基としては、炭素数2~6好ましくは炭素数3~4の低級アルケニレン基、例えばエチレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンデニレン、1-ヘキセニレン等があげられる。R<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>'で示される芳香族環基としては芳香族炭素環基と芳香族酸素環基が含まれる。芳香族炭素環基としてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどのアリール基があげられる。また芳香族酸素環基としては、とりわけ莖素、酸素、医薬から選ばれるヘテロ原子を1~4個有する5~6員環基又はその縮合環基が好ましい。このような芳香族酸素環基としては、例えばチエニル(2-チエニル、3-チエニル)、

フリル(2-フリル、3-フリル)、ビリジル(2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル)、ペンゾチエニル(2-ペンゾチエニル、3-ペンゾチエニル、4-ペンゾチエニル、5-ペンゾチエニル、6-ペンゾチエニル、7-ペンゾチエニル)などが挙げられる。これらの芳香族環基は環上の任意の位置に1-5個の同一あるいは異なる置換基を有していてもよい。該置換基としては低級アルキル基、好ましくは直鎖状あるいは分枝状の炭素数1-6の低級アルキル基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)、アルコキシ基、好ましくは分枝していてもよい炭素数1-12のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、1-ブトキシ、n-ペンチキシ、n-ウンデシロキシなど)、炭素数1-6のハロゲン低級アルキル(例、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、3-クロロプロピルなど)、低級アルケニル、好ましく

化合物などが挙げられる。

さらに式(I)において、R<sub>1</sub>が水素原子で、R<sub>2</sub>、A、C、H<sub>3</sub>で置換される基がベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、2,4-ジクロロベンジル等が特に強い1,2-リポキシゲナーゼ阻害作用を奏する点で好ましい化合物である。

化合物(I)、(I')、(I'')の塩としては、ヒドロキシ基におけるナトリウム、リチウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属及び第4級アンモニウム等の無機塩があげられる。

式(I)で示される本発明の1,2-リポキシゲナーゼ阻害活性を示す化合物のうち、R<sub>1</sub>が水素で、R<sub>2</sub>、A、C、H<sub>3</sub>が非置換アルキル基である化合物は、例えば、特公昭43-6769号、特開昭52-87136号、同55-62050号、同57-77646号等に記載されており、これらに記載の方法で製造することができる。また、R<sub>1</sub>が水素で、R<sub>2</sub>、A、C、H<sub>3</sub>がアリールアルキル基である化合

物は炭素数が2-4のアルケニル基(例、ビニル、アリル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニルなど)、低級アルキルチオ基(この基における低級アルキル基としては前記したような炭素数1-6の低級アルキル基が好ましい。例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオなどが挙げられる。)、フェニルチオ基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基などが挙げられる。また隣接する二つの置換基がメチレン類又は酸素原子を介して環を形成していてもよい(例、メチレンジオキシ、トリメチレン、テトラメチレンなど)。

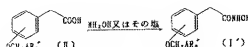
本発明において特に好ましい化合物の例としては、式(I')において、Aが結合手でR<sub>1</sub>が2-チエニル又は3-チエニルである化合物及び式(I'')において、R<sub>1</sub>がメチル基であり、R<sub>2</sub>、A、C、H<sub>3</sub>で示される基がベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、4-メチルベンジル、3-メチルベンジル、1-ナフチルメチルである

物は、例えば特公昭43-6769号に記載された方法で製造することができる。

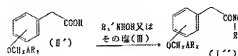
一方、式(I')及び(I'')で示される新規化合物は、自他公知の方法で製造することができる。例えば上記した公知の方法に準じて製造することができる。

さらに、例えば、下記方法によっても製造することができる。

すなわち、次式で示されるように(I')および(I'')は、式(II)および(II')で置換される化合物、その塩又はそのカルボキシル基における反応性誘導体とヒドロキシルアミン又は式(III)で示されるN-置換ヒドロキシルアミン又はそれらの塩とをそれぞれ組合せさせることによっても製造することができる。



その塩又はその反応性誘導体



その塩又はその反応性誘導体

(式中、 $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_2'$ ,  $\text{R}_3'$ ,  $\text{A}$ は前記と同意義である。)

1)、化合物(II)、(II')又はそれらの塩とヒドロキシルアミン、式(III)で表わされるN-置換ヒドロキシルアミン又はそれらの塩との反応は適当な縮合剤の存在下に行う事が出来る。縮合剤としては例えばカルボジイミド類(例、ジシクロヘキシルカルボジイミド)、カルボニル化合物(例、カルボニルジイミダゾール)あるいはカルボジイミド類とペンタクロロフェノール、パラニトロフェノール、N-ヒドロキシサクシニミド、N-ヒドロキシペンゾトリアゾールなどとの組み合わせな

し、1ないし約10モル当量である。反応温度は通常約-20℃〜約80℃、好ましくは約-10℃である。反応時間は約0.5〜約20時間、通常約0.5時間〜8時間である。

尚、化合物(II)及び(II')の塩としては、化合物(1)、(1')、(1'')と同様な金属との塩が挙げられる。

又、化合物(II)及びヒドロキシルアミンの塩としては、例えば塩酸、硫酸、炭酸水素酸、リン酸等の無機酸や、例えば、シュウ酸等の有機酸との塩が挙げられる。

2)、化合物(II)及び(II')のカルボキシル基における反応性誘導体としては対応する酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性イミド(例、イミダゾリドなど)などが用いられる。すなわちカルボン酸(II)又は(II')を塩化チオニル、オキザリルクロリドまたは五塩化磷で処理することにより、対応する酸ハライドが得られ、更にこの酸ハライドと化合物(II)又は(II')あるいはその塩とを反応させることにより、対応する酸

どが用いられる。

反応は溶媒中行うのがよく、もろい溶媒としては、エステル類(例えば、酢酸エチルなど)、エーテル類(例、ジメチルエーテル、ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ハロゲン化炭化水素(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなど)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、N,N-ジメチルホルムアミド、およびこれらの混合物があげられる。

上記縮合剤の使用量は、原料カルボン酸に対し通常約1ないし約30モル当量、好ましくは1ないし約15モル当量である。ペンタクロロフェノールなどと組み合わせて用いる場合、後者の試薬量は、通常縮合剤と当量ないし約1.25倍位までの小過量を用いるのがよい。

ヒドロキシルアミンまたは式(III)で表わされるそのN-置換体の使用量は、通常原料カルボン酸に対し、約1ないし約25モル当量、好ましくは約

無水物が得られる。また、(II)、(II')を、塩基(例、トリエチルアミンなど)の存在下、クロロ炭酸エステルと反応させると混合酸無水物が得られ、(II)、(II')をカルボジイミド類とペンタクロロフェノール、パラニトロフェノール、N-ヒドロキシサクシニミド、N-ヒドロキシペンゾトリアゾールと反応させることにより活性エステルが(II)、(II')をカルボニルジイミダゾールと反応させることにより、あるいは(II)、(II')の酸ハライドとアゾール類(例、イミダゾール、トリアゾールなど)とを反応させることにより活性イミド誘導体を得ることができる。これらの反応性誘導体はそのものとして単離したち使用することも出来るが、単離する事なく次の縮合反応に用いても良い。

(II)、(II')のカルボキシル基における反応性誘導体とヒドロキシルアミンまたはそのN-置換体との反応は、溶媒中、塩基(例、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基など)の存在

下に無水または含水条件下に行われる。溶媒としては上記1)で挙げたもののほかケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン、など)も用いることができる。

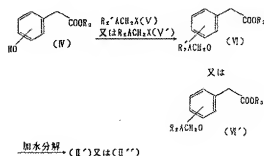
反応条件は、用いる反応性誘導体の種類により異なるが、反応性誘導体として酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性イミド誘導体を用いる場合には、これら反応性誘導体に対し、約1ないし約10モル当量、好ましくは約1.2ないし約5モル当量のヒドロキシルアミンまたは式(II)で表わされるそのN-置換体を反応させるのがよい。反応温度、反応時間は、前記の触媒剤を用いたカルボン酸を反応させる場合に準じる。

反応性誘導体として酸ハライドを用いる場合には、ヒドロキシルアミンまたはそのN-置換体すなわち化合物(III)の使用量は他の反応性誘導体を用いる場合に準じるのがよいが反応温度は約-50℃～約50℃、好ましくは約-20℃～約30℃程度がよく、反応時間は約0.25時間ないし約8時間、好ましくは約0.5時間ないし約3

時間である。

かくして製造されるヒドロキシル酸誘導体(I')及び(I'')は、自体公知の分離、精製手段(例、溶媒抽出、クロマトグラフィー、結晶化)などにより単離し採取することが出来る。

尚、原料化合物(II)および(II')は、公知方法あるいは、それに準拠した方法により製造することができる。例えば次式で示されるようにヒドロキシフェニル酢酸エステル(IV)を塩基の存在下に化合物(V)、(V')と反応させ、得られた化合物(VI)、(VI')を加水分解することにより得ることができる。



(式中、A、R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'は前記と同意義を、R<sub>2</sub>はR<sub>2</sub>'と同様な高級アルキル基を、Xはハロゲン、トシルオキシ又はメシルオキシ基を示す。)

[文献:コースラ、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ、70, 2837 (1948); J. W. Corse, et al., J. Am. Chem. Soc., 70, 2837 (1948)]; また化合物(II)、(II')は、ヒドロキシフェニルアセトニトリルを同様にアルキル化したもの塩基により加水分解する方法[文献:高田、薬学雑誌 71, 1046 (1951)]; アルコキシフェニルビン酸に、塩基の存在下、過酸化水素を反応させ脱炭酸させる方法、あるいは、例えば2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オンにアルコキシベンズアルデヒドを縮合させ2-フェニル-4-アルコキシベンジリデン-2-オキサゾリン-5-オンを得、このものを強塩基で加水分解してアルコキシフェニルビン酸を得、これを同様に過酸化水素で脱炭酸させる方法[文献:ワグナー、ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサエティ、81, 5441

(1959); L. P. Wagner, et al., J. Am. Chem. Soc., 81, 5441 (1959)]; アルコキシフェニルに過酸化水素とホルマリンとを反応させてアルコキシベンジルクロリドとし、これにシアン化アルカリを反応させてアルコキシフェニルアセトニトリルを得、このものをアルカリ加水分解する方法[文献:プロットおよびドルックス、ジャーナル・オブ・プラクティッシュ、3, 274 (1956); E. Profft & R. Brux, J. prakt. Chem., 3, 274 (1956)]などの方法等の公知方法およびそれらに準じた方法により得ることができる。

本発明の化合物を1-2-リボキシゲネース阻害剤として用いるに当っては、所望により、通常用いられる無毒性の製薬上許容し得る担体、助剤等とともに、1-2-リボキシゲネースを阻害するに有効な量の発明化合物(I)またはその塩を含む剤、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、坐剤などの種々の剤型として用いることができる。通常、これら化合物(I)またはその塩を含む剤を、

ヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは経経口的に投与することにより下記発明の効果の項で述べる各種の疾病の予防、治療剤として用いられる。投与量は対象疾患の重症、症状などにより差異はあるが、一般的に成人においては、経口投与の場合、一回量として約0.1mg/kg～20mg/kg、好ましくは約0.2mg/kg～10mg/kg体重程度を1日1～2回程度投与するのがよい。

#### 発明の効果

本発明化合物(Ⅰ)は下記実施例でも示されるようにラット血小板から阻害された12-リポキシゲナーゼに対して選択的に強力な阻害活性を示す。また、HHT(12(S)-ヒドロキシ-5,8,10-ヘパテカトリエノイックアシッド)の産生をも阻害する活性を有する。しかも毒性、副作用は極めて低い。従って、本発明化合物(Ⅰ)は腎臓病(腎、心臓、腎臓、肝臓)、消化器(胃、腸)などの出血性機能障害(例えば、脳梗塞、心筋梗塞、不整脈、冠動脈狭窄、梗け、老人性痴呆症)、動脈硬化症、乾癆、臓器炎症(腎

炎、肝炎)、血栓症などの諸障害に対して治療および予防剤として用いることができる。

#### 実施例

次に参考例、実施例、試験例をあけて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例、参考例、試験例に限定されるべきものではない。

参考例、実施例のNMRスペクトルはプロトンNMRを示し、内部または外部基準としてテトラメチルシランを用いてVARIAN BM 390(90MHz)型スペクトロメーターで測定し、全8番をppmで示す。

尚、参考例、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s:シングレット, d:ダブルレット, t:トリプレット, dt:ダブルトリプレット, (dd, d, t, d)の後のH<sub>2</sub>単位の数字は、それぞれのカップリング定数を示す。  
e:クロロエチル, a:マルチプレット, H<sub>2</sub>:ヘルツ, CDCl<sub>3</sub>:重クロロホルム, DMSO-d<sub>6</sub>:重ジメチルスルホキシド, %:重量%, Ph:フェニル基,

(11.7g, 収率81.3%)を得た。

同様にして下記表1に示す化合物(Ⅱ)、(Ⅲa～

ⅡeおよびⅡg～Ⅱr)を合成した。物性およびNMRスペクトルを併せて表1に示す。

表 1  
化合物(Ⅱ)  
(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>O-PhCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(δ 番, ppm) (溶媒)
Ⅱ-a	4 PhCH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> 116-117	3.53(2H, s), 5.21(2H, s), 6.91(2H, d, 7Hz), 7.17(2H, d, 7Hz), 7.37(5H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
Ⅱ-b	2 PhCH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> 94-95	3.68(2H, s), 5.21(2H, s), 6.91(2H, d, 7Hz), 7.17(2H, d, 7Hz), 7.37(5H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
Ⅱ-c	3 PhCH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> 121-122	3.52(2H, s), 5.06(2H, s), 6.90(3H, m), 7.33(6H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
Ⅱ-d	4 Me(CN <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> 79-80	0.87(3H, s), 1.27(3H, s), 1.73(2H, m), 3.55(2H, s), 3.91(2H, t, 6Hz), 6.85(2H, d, 9Hz), 7.13(2H, d, 9Hz) (CDCl <sub>3</sub> )

Me:メチル基, Et:エチル基

また室温とあるのは約10～30℃を意味する。

#### 参考例 1

4-ヒドロキシフェニル酢酸エチル(10.0g, 0.055mol)と4-フルオロベンジルクロリド(8.0g, 0.055mol)を60℃のジメチルホルムアミドに加え合わせ、この溶液に炭酸カリウム(8.4g, 0.061mol)を加え100℃で2.5時間加熱した。室温まで冷却後反応液に水(120cc)を加え、イソプロピルエーテル(IP E)で抽出し、有機層を水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)減圧下に濃縮した。残留物をメタノール(50cc)とテトラヒドロフラン(50cc)の混液に溶かし、水酸化ナトリウム(5.6g, 0.14mol)を加えて、50℃で20分間加熱した。反応液を減圧濃縮後、残留物に2規定塩酸80ccを加えて酸性とし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)減圧下に濃縮し、得られた粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して4-(4-フルオロベンジロキシ)フェニル酢酸(Ⅱ-f)

表 1(続)

化合物(I)

(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>O-PbCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 ap(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
II-4	4-MeO-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> 157-158	3.57(2H, s), 3.80(2H, s), 4.97(2H, s), 6.92(4H, m), 7.22(2H, d, 7Hz), 7.32(2H, d, 7Hz) (CDCl <sub>3</sub> )
II-4	4-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F 124-125	3.57(2H, s), 5.01(2H, s), 6.91(2H, d, 7Hz), 7.16(2H, d, 7Hz), 7.33(4H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
II-5	4-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F 128-129	3.51(2H, s), 5.05(2H, s), 6.89(3H, m), 7.20(3H, m), 7.50(2H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
II-4	3-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F 98-99	3.48(2H, s), 5.11(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.16(2H, d, 9Hz), 7.33(4H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
II-6	4-Cl-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> Cl 147-148	3.46(2H, s), 5.06(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.16(2H, d, 9Hz), 7.43(4H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )
II-7	4-Br-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> Br 155-156	3.58(2H, s), 5.02(2H, s), 6.94(2H, d, 8Hz), 7.21(2H, d, 8Hz), 7.31(2H, d, 8Hz), 7.55(2H, d, 8Hz) (CDCl <sub>3</sub> )

つづく

表 1(続)

化合物(II)

(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>O-PbCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
II-4	2,4-Cl <sub>2</sub> -PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 133-134	3.49(2H, s), 5.12(2H, s), 6.90(2H, d, 8Hz), 7.13(2H, d, 8Hz), 7.42(2H, d, 8Hz), 7.53(4H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
II-1	4-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F 78-79	3.66(2H, s), 5.06(2H, s), 6.80-7.46(8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
II-4	2-チエニル- CH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> S 103-104	3.55(2H, s), 5.16(2H, s), 6.80-7.35(7H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
II-4	2-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> F 106-107	3.66(2H, s), 5.11(2H, s), 6.86-7.66(8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
II-6	1-ナフチル- CH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> 116-117	3.57(2H, s), 5.44(2H, s), 6.86-6.17(11H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
II-9	PhCH=CHCH <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> 133-135	3.51(2H, s), 4.67(2H, d, 5 Hz), 6.38(1H, dt, 5Hz, 15 Hz), 6.70(1H, d, 16Hz), 6.88(2H, d, 9Hz), 7.10- 7.50(7H, m) (CDCl <sub>3</sub> )

つづく

表 1(続)

化合物(III)

(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>O-PbCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 ap(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
II-9	Et	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> 81-82	1.31(3H, t, 7Hz), 3.59(2H, s), 4.02(2H, q, 7Hz), 6.82 (2H, d, 8Hz), 7.18(2H, d, 8 Hz) (CDCl <sub>3</sub> )
II-7	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 69-70	0.87(3H, s), 1.26(4H, s), 1.74(2H, m), 3.55(2H, s), 3.91(2H, t, 7Hz), 6.82(2H, d, 9Hz), 7.16(2H, d, 9Hz) (CDCl <sub>3</sub> )

実施例

4-ベンジルオキシフェニル酢酸(1.0g, 4.1mmol)のジクロロメタン(20ml)溶液にオキサリクロリド(0.72ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後減圧下で濃縮して、4-ベンジルオキシフェニル酢酸の酸クロリドを得た。塩酸ヒドロキシルアミン(0.86g, 12.4mmol)をテトラヒドロフラン(THF, 10ml)に懸濁し、酸と炭酸水素ナトリウム水溶

液(15ml)を加えた。これに上記の酸クロリドのTHF(5ml)溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗したのち無水炭酸マグネシウムにて乾燥後減圧下で濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して4-ベンジルオキシフェニルアセトヒドロキサム酸(1-a, 0.73g, 8.8%収)を得た。

なお、上記実施例に従って下記表2に示す化合物(1), (1-a~1-c)を合成した。物性及びNMRスペクトルを表2に併せて示す。

(以下空白)



表 2  
化合物(I)  
(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>OPhCH<sub>2</sub>CONR<sub>2</sub>OH)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
I-4	4 H PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 172-174	3.13(2H, s), 5.05(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.18(2H, d, 9Hz), 7.53(5H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-2	2 H PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 114-116	3.45(2H, s), 5.04(2H, s), 6.92(2H, m), 7.19(2H, m), 7.35(5H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
I-3	3 H PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 134-135	3.25(2H, s), 5.06(2H, s), 6.87(3H, m), 7.36(8H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-6	4 H (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Me	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 143-145	0.85(3H, s), 1.25(18H, m), 1.70(2H, s), 9.22(2H, s), 3.99(2H, t, 8Hz), 6.78(2H, d, 9Hz), 7.15(2H, d, 9Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H 4-MeO-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 157-159	3.20(2H, s), 3.73(3H, s), 4.97(2H, s), 6.90(4H, d, 9Hz), 7.13(2H, d, 9Hz), 7.23(2H, d, 9Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )

つづく

表 2(続)  
化合物(I)  
(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>OPhCH<sub>2</sub>CONR<sub>2</sub>OH)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
I-4	4 H 4-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> F 167-169	3.21(2H, s), 5.04(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.19(4H, m), 7.46(2H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-3	3 H 4-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> F 137-138	3.21(2H, s), 5.01(2H, s), 6.95(3H, m), 7.16(3H, m), 7.48(2H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H 3-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> F 166-168	3.19(2H, s), 5.19(2H, s), 6.91(2H, d, 9Hz), 7.16(2H, d, 9Hz), 7.30(4H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H 4-Cl-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> Cl 147-148	3.19(2H, s), 5.07(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.16(2H, d, 9Hz), 7.44(4H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-5	4 H 4-Br-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> Br 165-166	3.20(2H, s), 5.05(2H, s), 6.90(2H, d, 9Hz), 7.17(2H, d, 9Hz), 7.39(2H, d, 9Hz), 7.55(2H, d, 9Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )

つづく

表 2(続)  
化合物(I)  
(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>OPhCH<sub>2</sub>CONR<sub>2</sub>OH)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
I-4	4 H 2,4-Cl <sub>2</sub> -PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 142-143	3.21(2H, s), 5.11(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.19(2H, d, 9Hz), 7.50(3H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-2	2 H 4-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> F 112-113	3.43(2H, s), 4.99(2H, s), 5.80-7.45(8H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H 2-チエンル- CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S 162-163	3.20(2H, s), 5.24(2H, s), 6.85-7.30(5H, m), 7.49 (1H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H 2-F-PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> F 156-158	3.21(2H, s), 5.09(2H, s), 6.92(2H, d, 9Hz), 7.18(2H, d, 9Hz), 7.05-7.60(4H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H 1-ナフチル- CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 144-145	3.22(2H, s), 5.51(2H, s), 6.90-8.20(11H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )

つづく

表 2(続)  
化合物(I)  
(R<sub>1</sub>ACH<sub>2</sub>OPhCH<sub>2</sub>CONR<sub>2</sub>OH)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ACH <sub>2</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(δ値, ppm) (溶媒)
I-4	4 H PhCH=CHCH <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 185-188	3.22(2H, s), 4.68(2H, d, 5 Hz), 6.48(1H, d, 5Hz, 15 Hz), 6.73(1H, d, 15Hz), 6.90(2H, d, 5Hz), 7.10- 7.50(7H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H Et	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 168-169	1.23(3H, t, 7Hz), 3.27(2H, s), 3.98(2H, q, 7Hz), 6.82 (2H, d, 8Hz), 7.19(2H, d, 8 Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 H Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> 154-155	0.88(3H, m), 1.27(14H, m), 1.66(2H, m), 3.28(2H, s), 3.80(2H, t, 7Hz), 6.71(2H, d, 8Hz), 7.19(2H, d, 8Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )
I-4	4 Me PhCH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 101-102	3.27(3H, s), 3.80(2H, s), 5.05(2H, s), 6.89(2H, d, 8 Hz), 7.20(2H, d, 8Hz), 7.34(5H, m) (CDCl <sub>3</sub> )

つづく

表 2(続)  
化合物(I)  
(R<sub>1</sub>:AC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,OPhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,CONR<sub>2</sub>,OH)

化合物	置換位置 R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> ,AC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	分子式 mp(°C)	NMR(5重, ppm) (溶媒)
1-13	Me 4-P-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F 88-89	3.27(3H,s), 3.58(2H,s), 4.99(2H,s), 5.75-7.53 (8H,m) (DMSO-d <sub>6</sub> )

## 実験例1

A. ラット血小板を用いた12-リボキシゲナーゼのアッセイ法

8週令のWistar Ratの全血を採取し、血小板(Platelet Rich Plasma以下PRPと略称する)を分離する。このPRPをブラスマで、血小板数を $1.1 \times 10^6$ 個に調整する。ディスボーズブルチューブに $10^{-4}$  Mol $\sim 10^{-5}$  Molの濃度に調整した化合物(I)を2.5 $\mu$ l分注し、2.25 $\mu$ lのPRPを加え5分間37°Cでブリンキュベートする。次に、アラキドン酸12.5 $\mu$ gを含む5%エタノール生理食塩水2.5 $\mu$ lを加え、

エタノール4 $\mu$ lと内部基準薬として1,4-ジメトキシ-2-メチル-3-(3-メトキシプロピル)ナフタレンを加え、よく振り混ぜたのち、産品で10分間放置する。ついで2000回転/分で10分間遠心し、上澄液を分離する。この上澄液を減圧下に約200 $\mu$ lにまで濃縮する。濃縮液にHPLCに用いる溶媒[アセトニトリル(1500 $\mu$ l):メタノール(500 $\mu$ l):水(1100 $\mu$ l):酢酸(2 $\mu$ l), pH 5.6(アンモニア水で調整)]を加えて全量を1 $\mu$ lとする。この溶液を200 $\mu$ lとり、HPLCに付し、5-HETEの定置を行なう。  
検体の12-リボキシゲナーゼおよび5-リボキシゲナーゼ抑制活性は、それぞれ12-HETEおよび5-HETEの産生抑制率で表わされ、後者はそれぞれ $(1 - \frac{b}{a}) \times 100$ で表わされる。  
aは検体を含まないときのピーク高または面積値を、bは検体を含んでいるときのピーク高またはピーク面積を表わす。

15分間インキュベートする。エタノール1.1 $\mu$ lで酵素反応を停止させる。このチューブを2000回転で5分間遠心し、上澄を1 $\mu$ lとり濃縮水1 $\mu$ lを加えて濃縮した後、高速液体クロマトグラフィー(以下HPLCと略称する)[高速液体クロマトグラフィー条件:カラム:YMC A-301 ODS, 溶媒液:アセトニトリル:メタノール:水:酢酸=1400( $\mu$ l):800( $\mu$ l):900( $\mu$ l):4( $\mu$ l)の混合溶液, 検出法:UV検出器(UV検出波長:240nm)]により12-HETEを分離定置する。

B. RBL-1細胞による5-リボキシゲナーゼのアッセイ法

RBL-1細胞(Rat Basophilic Leukemia Cells)10<sup>5</sup>個をMCM(Mast Cell Medium)0.5 $\mu$ lに懸濁し、これにあらかじめ調整した被検液(MCM 0.5 $\mu$ l, アラキドン酸50 $\mu$ g, カルシウムイオノフォアA-23187 10 $\mu$ g, 化合物(I)10<sup>-4</sup> Molまたは10<sup>-5</sup> Molからなる。)を加え、37°Cで20分間反応を行なう。反応液、

本発明の代表的化合物のアッセイ結果を表3に示す。

表 3

化合物(I)の12-HETEおよび5-HETE産生抑制率(%)

化合物番号	産生抑制率	
	試験化合物のモル濃度 10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
1-a	79	52
1-b	44	11
	55	18
1-c	31	20
	91	39
1-d	28	8
	89	76
1-e	52	15
	96	61
1-f	34	1
	93	37
1-g	37	7
	89	34
1-h	52	3
	91	33
1-i	55	15

j - k	8 7	3 8
	6 9	1 6
l - l	7 0	- 2
	1 8	- 7
l - m	8 8	3 8
	3 9	2 0

上段 12-HETE産生抑制率

下段 5-HETE産生抑制率

代理人 弁理士 岩 田

